RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oxaliplatine Fresenius Kabi 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg d'oxaliplatine.
10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg d'oxaliplatine.
20 ml de solution à diluer pour perfusion contient 100 mg d'oxaliplatine.
40 ml de solution à diluer pour perfusion contient 200 mg d'oxaliplatine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution claire, incolore, sans particules visible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'association d'oxaliplatine à du 5-fluoro-uracile (5FU) et de l'acide folinique (FA) est indiqué dans le :

- traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Duke C) après résection complète de la tumeur primitive
- traitement du cancer colorectal métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

RÉSERVÉ AUX ADULTES

La dose d'oxaliplatine recommandée en traitement adjuvant est de 85 mg/m² par voie intraveineuse, à répéter toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois).

La dose d'oxaliplatine recommandée dans le traitement du cancer colorectal métastatique est de 85 mg/m² par voie intraveineuse, à répéter toutes les 2 semaines.

La dose administrée doit être ajustée en fonction de la tolérabilité (voir rubrique 4.4).

L'oxaliplatine doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, y compris le 5-fluoro-uracile (5FU).

L'oxaliplatine est administrée en une perfusion intraveineuse de 2 à 6 heures, après sa dilution dans 250 à 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) pour obtenir une concentration se situant entre 0,20 mg/ml et 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml est la concentration la plus élevée utilisée en pratique clinique pour une dose d'oxaliplatine de 85 mg/m^2.

L’oxaliplatine est principalement utilisée en association avec une perfusion continue d’un traitement à base de 5-fluoro-uracile (5FU). Pour le mode de traitement semi-hebdomadaire, des schémas d'administration du 5-fluoro-uracile combinant bolus et perfusion continue ont été utilisés.

Populations spéciales

- *Insuffisance rénale :*

L’oxaliplatine n’a pas été étudié chez des patients atteints d’insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).
En cas d’insuffisance rénale modérée, le traitement peut être instauré à la dose habituellement recommandée (voir rubrique 4.4). Il est inutile d’ajuster la dose chez les patients qui présentent une dysfonction rénale légère.

- *Insuffisance hépatique :*

Dans une étude de phase I comprenant des patients atteints de divers degrés d’insuffisance hépatique, la fréquence et la gravité des affections hépatobiliaires sont apparues liées à l’évolution de la maladie et à l’altération initiale des tests hépatiques fonctionnels. Aucun ajustement spécifique de la dose n’a été effectué chez les patients présentant des tests hépatiques anormaux au cours du développement clinique.

- *Patients pédiatriques :*

Il n’existe aucune indication pertinente d'utilisation de l’oxaliplatine chez les enfants. L'efficacité des monothérapies par oxaliplatine n’a pas été établie au sein des populations pédiatriques souffrant de tumeurs solides (voir rubrique 5.1).

- *Patients âgés :*

Aucune aggravation des toxicités sévères n’a été observée lors de l'utilisation d’oxaliplatine en monothérapie ou en association avec du 5-fluoro-uracile (5FU) chez des patients de plus de 65 ans. Par conséquent, aucune adaptation spécifique de la dose ne s’impose chez les patients âgés.

Mode d’administration

L’oxaliplatine est administré par perfusion intraveineuse.

L’administration de l’oxaliplatine n’exige pas d’hyperhydratation.

L’oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) pour obtenir une concentration d’au moins 0,20 mg/ml doit être perfusé par une voie centrale ou dans une veine périphérique en 2 à 6 heures. La perfusion d’oxaliplatine doit toujours précéder l’administration de 5-fluoro-uracile (5FU).

En cas d’extravasation, l’administration doit immédiatement être arrêtée.

Mode d’emploi :
L’oxaliplatin doit être dilué avant utilisation. Seule, une solution glucosée à 5% doit être utilisé comme diluant pour diluer la solution à diluer pour perfusion (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

L'oxaliplatine est contre-indiqué chez les patients qui

- présentent une hypersensibilité à l'oxaliplatine ou à l'un des excipients

- allaitent

- souffrent d'une myélodépression caractérisée par un nombre initial de neutrophiles $< 2 \times 10^9$/l et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9$/l avant de commencer le premier cycle

- présentent une neuropathie périphérique sensitive caractérisée par une insuffisance fonctionnelle avant de commencer le premier cycle

- sont atteints d'une insuffisance rénale fonctionnelle sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'oxaliplatine ne doit être utilisé que dans des services spécialisés en oncologie et doit être administré sous la surveillance d'un oncologue expérimenté.

Etant donné les informations limitées concernant la sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, l'administration ne doit être envisagée qu'après une évaluation correcte du rapport bénéfice/risque pour le patient. Dans cette situation, la fonction rénale doit être étroitement surveillée et la dose ajustée en fonction de sa toxicité.

Les patients présentant un antécédent de réaction allergique aux composés à base de platine doivent faire l'objet d'une recherche de symptômes allergiques. En cas de réaction anaphylactoïde à l'oxaliplatine, la perfusion doit être immédiatement arrêtée, et un traitement symptomatique approprié instauré. Toute réexposition à l'oxaliplatine est contre-indiquée.

En cas d'extravasation, il faut immédiatement arrêter la perfusion et instaurer un traitement symptomatique local classique.

La toxicité neurologique de l'oxaliplatine doit être étroitement surveillée, en particulier en cas de coadministration d'autres médicaments dotés d'une toxicité neurologique spécifique. Un examen neurologique doit être effectué avant chaque administration, puis périodiquement.

En cas d'apparition d'une dysesthésie laryngo-pharyngée aiguë (voir rubrique 4.8), pendant ou dans les heures qui suivent la perfusion de 2 heures, la perfusion d'oxaliplatine suivante doit être administrée en 6 heures.

Si des symptômes neurologiques (paresthésie, dysesthésie) surviennent, il est recommandé d'ajuster la dose suivante d'oxaliplatine en fonction de la durée et de la gravité de ces symptômes :

- Si les symptômes durent plus de sept jours et sont mal tolérés, la dose suivante d'oxaliplatine doit passer de 85 mg/m^2 à 65 (présence de métastases) ou 75 mg/m^2 (traitement adjuvant).

- Si une paresthésie sans handicap fonctionnel persiste jusqu'au cycle suivant, la dose suivante d'oxaliplatine doit passer de 85 mg/m^2 à 65 (présence de métastases) ou 75 mg/m^2 (traitement adjuvant).

- Si une paresthésie accompagnée d'un handicap fonctionnel persiste jusqu'au cycle suivant, l'oxaliplatine doit être arrêté.

- Si ces symptômes s'améliorent après l'arrêt du traitement par oxaliplatine, la reprise du traitement peut être envisagée.

Les patients doivent être informés du risque de persistance de symptômes de neuropathie périphérique sensitive après la fin du traitement. Des paresthésies modérées et localisées ou susceptibles de perturber les activités fonctionnelles peuvent perdurer jusqu'à 3 ans après l'arrêt d'un traitement adjuvant.

La toxicité gastro-intestinale, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou thérapeutique (voir rubrique 4.8).

Des diarrhées/vomissements sévères peuvent entraîner une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale, en particulier en cas d'association d'oxaliplatine et de 5-fluoro-uracile.

Si une toxicité hématologique survient (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9$/l ou plaquettes $< 50 \times 10^9$/l), l'administration de la cure suivante doit être postposée jusqu'au retour des valeurs hématologiques à des taux acceptables. Une numération-formule sanguine complète doit être effectuée avant le début du traitement, puis avant chaque cure.

Les patients doivent être correctement informés du risque de diarrhées/vomissements, de mucosite/stomatite et de neutropénie que fait courir l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluoro-uracile (5FU) pour qu'ils puissent joindre en urgence leur médecin traitant pour une prise en charge appropriée.

Si une mucosite/stomatite survient, accompagnée ou non d'une neutropénie, le traitement suivant doit être retardé jusqu'à obtenir une mucosite/stomatite de grade 1 ou inférieur et/ou un nombre de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9$/l.

En cas d'association de l'oxaliplatine à du 5-fluoro-uracile (avec ou sans acide folinique), il faut appliquer les ajustements posologiques habituellement prévus pour les toxicités associées au 5-fluoro-uracile.

Si une diarrhée de grade 4, une neutropénie de grade 3-4 (neutrophiles $< 1,0 \times 10^9$/l), une thrombopénie de grade 3 à 4 (plaquettes $< 50 \times 10^9$/l) surviennent, la dose d'oxaliplatine doit passer de 85 mg/m² à 65 (présence de métastases) ou 75 mg/m^2 (traitement adjuvant), parallèlement aux réductions éventuellement requises de la dose de 5-fluoro-uracile.

En cas de symptômes respiratoires inexpliqués, tels qu'une toux non productive, une dyspnée, des crépitations, ou la présence d'infiltrats pulmonaires radiologiques, l'oxaliplatine doit être arrêté jusqu'à ce que des examens pulmonaires complémentaires aient exclu une maladie interstitielle du poumon ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.8).

En cas d'anomalies des tests hépatiques fonctionnels ou d'hypertension portale ne résultant pas de façon manifeste de l'effet de métastases hépatiques, il faut envisager la présence d'un des très rares cas d'affections hépatiques vasculaires d'origine médicamenteuse.

En ce qui concerne l'utilisation chez les femmes enceintes, voir rubrique 4.6.

Des effets génotoxiques ont été observés sous oxaliplatine dans les études précliniques. Il est donc conseillé aux patients masculins de ne pas concevoir d'enfant pendant et jusqu'à 6 mois

après le traitement et de s'informer sur les modes de conservation du sperme avant le traitement, car l'oxaliplatine peut altérer la fécondité, de façon peut-être irréversible.

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant un traitement par oxaliplatine et doivent donc utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune modification de l'exposition au 5-fluoro-uracile n'a été observée chez les patients ayant reçu une dose unique de 85 mg/m2 d'oxaliplatine immédiatement avant l'administration de 5-fluoro-uracile.

In vitro, aucun déplacement important de l'oxaliplatine de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques n'a été observé avec les agents suivants : érythromycine, salicylés, granisétron, paclitaxel et valproate sodique.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune information sur la sécurité d'emploi du médicament chez la femme enceinte n'est à ce jour disponible. Au cours des études chez l'animal, une toxicité sur la fonction de reproduction a été observée. C'est pourquoi l'oxaliplatine n'est recommandé ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs. L'utilisation d'oxaliplatine ne devra être envisagée qu'après avoir précisément informé la patiente du risque pour le foetus et avec son consentement.

Des mesures contraceptives appropriées doivent être adoptées pendant le traitement et après l'arrêt du traitement, pendant 4 mois pour les femmes et 6 mois pour les hommes.

Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par l'oxaliplatine.

L'oxaliplatine peut avoir un effet anti-fertilité (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné que le traitement par oxaliplatine augmente le risque d'étourdissement, de nausées et de vomissements, ainsi que d'autres symptômes neurologiques affectant la marche et l'équilibre, il est possible qu'il exerce une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association d'oxaliplatine avec le 5-fluoro-uracile/acide folinique (5FU/AF) étaient de nature gastro-intestinale (diarrhées, nausées, vomissements et mucosite), hématologique (neutropénie, thrombopénie) et neurologique (neuropathie périphérique sensitive aiguë, liée à une accumulation du médicament). Globalement, ces effets indésirables étaient plus nombreux et sévères sous l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF que sous 5-FU/AF seul.

Les fréquences signalées dans le tableau ci-dessous se fondent sur des essais cliniques effectués dans un contexte métastatique ou adjuvant (qui comptaient 416 et 1 108 patients, respectivement, dans les bras de traitement oxaliplatine + 5-FU/AF), ainsi que sur les notifications reçues depuis la commercialisation.

Les fréquences reprises dans ce tableau sont définies selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, ≤ 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, ≤ 1/100), rare (> 1/10 000, ≤ 1/1 000), très rare (≤ 1/10 000) y compris cas isolés.

Des détails complémentaires suivent le tableau.

Classes de systèmes d'organes de MedDRA	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Infections et infestations *	- Infection	- Rhinite - Infection des voies respiratoires supérieures - Neutropénie fébrile/ septicémie neutropénique		
Affections hématolo-giques et du système lymphatique*	- Anémie - Neutropénie - Thrombopénie - Leucopénie - Lymphopénie			- Thrombopénie immuno-allergique - Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire*	- Allergie/ réaction allergique+			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Anorexie - Altérations de la glycémie -Hypokaliémie - Altérations de la natrémie	- Déshydra-tation	- Acidose métabolique	
Affections psychiatriques		- Dépression - Insomnie	- Nervosité	
Affections du système nerveux*	- Neuropathie périphérique sensitive - Trouble sensoriel - Dysgueusie - Céphalées	- Étourdis-sements - Névrite motrice - Signes méningés		- Dysarthrie
Affections oculaires		- Conjonctivite - Troubles visuels		- Réduction transitoire de l'acuité visuelle - Perturbations du champ visuel - Névrite optique - Cécité transitoire, réversible après l'arrêt du

				traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe			- Ototoxicité	- Surdité
Affections vasculaires	- Épistaxis	- Hémorragie - Bouffées vasomotrices - Hématurie - Thrombose veineuse profonde - Embolie pulmonaire - Hypertension - Hémorragie rectale		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	- Dyspnée - Toux	- Hoquet - Douleur thoracique		-Pneumopathie interstitielle - Fibrose pulmonaire**
Affections gastro-intestinales*	- Nausées - Diarrhées - Vomissements - Stomatite/ Mucosite - Douleur abdominale - Constipation	- Dyspepsie - Reflux gastro-œsophagien	- Iléus - Obstruction intestinale	- Colite, y compris diarrhée à *Clostridium difficile*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Affection cutanée - Alopécie	- Exfoliation cutanée (syndrome main- pied) - Éruption érythémateuse - Éruption - Hyperhidrose - Affection unguéale		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	- Douleur dorsale	- Arthralgie - Douleur osseuse		
Affections du rein et des voies urinaires		- Dysurie - Anomalie de la fréquence des mictions		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	- Fatigue - Fièvre++ - Asthénie - Douleur - Réaction au point d'injection			

	+++			
Investigations	- Élévation des enzymes hépatiques - Augmentation de la concentration sanguine de la phosphatase alcaline - Augmentation de la concentration sanguine de la bilirubine - Augmentation de la concentration sanguine de la lactate déshydrogenase - Prise de poids (traitement adjuvant)	- Augmentation de la concentration sanguine de la créatinine - Perte de poids (présence de métastases)		

* Voir rubrique détaillée ci-dessous
** Voir rubrique 4.4.
+ Fréquentes réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée (surtout urticaire), conjonctivite, rhinite.
Fréquentes réactions anaphylactiques, y compris bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension et choc anaphylactique.
++ Cas très fréquents de fièvre, d'origine infectieuse (associées ou non à une neutropénie) ou fièvres isolées de type immunologique.
+++ L'extravasation peut provoquer une douleur locale ainsi qu'une inflammation, pouvant être sévère et entraîner des complications particulièrement lorsque l'oxaliplatine est perfusé par voie veineuse périphérique (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires
Très rare (≤ 1/10 000) :
Syndrome d'obstruction des sinusoïdes du foie, également connu sous le nom de maladie veino-occlusive du foie, ou manifestations pathologiques liées à cette affection hépatique, y compris la péliose hépatique, l'hyperplasie régénérative nodulaire, la fibrose périsinusoïdale. Les manifestations cliniques peuvent consister en une hypertension portale et/ou une élévation des transaminases.

Affections du rein et des voies urinaires
Très rare (≤ 1/10 000) :
Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, responsable d'une insuffisance rénale aiguë.

Toxicité hématologique
Incidence par patient (%) et par grade

Oxaliplatine et 5FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	**Cancer métastatique**	**Traitement adjuvant**

	Tous les grades	Gr 3	Gr 4	Tous les grades	Gr 3	Gr4
Anémie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropénie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombopénie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropénie fébrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Septicémie neutropénique	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Toxicité gastro-intestinale

Incidence par patient (%) et par grade

Oxaliplatine et 5FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	**Présence de métastases**			**Traitement adjuvant**		
	Tous les grades	**Gr 3**	**Gr 4**	**Tous les grades**	**Gr 3**	**Gr 4**
Nausées	69.9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrhée	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomissements	49.0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucosite/Stomatite	39.9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Une prophylaxie et/ou un traitement par de puissants agents antiémétiques est indiqué.

Des diarrhées/vomissements sévères peuvent entraîner une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale, en particulier en cas d'association d'oxaliplatine et de 5-fluoro-uracile (voir rubrique 4.4).

Système nerveux

La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est de nature neurologique. Elle comporte une neuropathie périphérique sensitive se caractérisant par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités, accompagnées ou non de crampes et souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes touchent jusqu'à 95 % des patients traités. La durée de ces symptômes, qui régressent habituellement entre les cycles de traitement, s'accroît en fonction du nombre de cycles de traitement.

L'apparition de douleurs et/ou d'un trouble fonctionnel doit faire adapter la dose, voire arrêter le traitement, en fonction de la durée des symptômes (voir rubrique 4.4). Ce trouble fonctionnel comprend des difficultés d'exécution des mouvements délicats et peut être une conséquence du déficit sensitif. Le risque de persistance des symptômes pour une dose cumulée de 850 mg/m^2 (10 cycles) et 1020 mg/m^2 (12 cycles) avoisine les 10% ou 20%, respectivement.

Dans la majorité des cas, les signes et les symptômes neurologiques s'estompent ou disparaissent totalement à l'arrêt du traitement. Six mois après l'arrêt du traitement adjuvant d'un cancer du côlon, les symptômes étaient inexistants ou légers chez 87 % des patients. Après un suivi pouvant atteindre 3 ans, environ 3 % des patients consultaient pour des paresthésies localisées et persistantes d'intensité modérée (2,3 %) ou pour des paresthésies susceptibles de perturber les activités fonctionnelles (0,5 %).

Des manifestations neurosensitives aiguës (voir rubrique 5.3) ont été signalées. Elles débutent dans les heures qui suivent l'administration et surviennent souvent d'une exposition au froid. Elles se présentent habituellement sous la forme d'une paresthésie, d'une dysesthésie et d'une hypoesthésie, ou d'un syndrome aigu de dysesthésie pharyngo-laryngée. Le syndrome aigu de dysesthésie pharyngo-laryngée touche 1 à 2 % des patients et se caractérise par des impressions subjectives de dysphagie ou de dyspnée, sans signe objectif de détresse respiratoire (pas de cyanose, ni d'hypoxie) ni de laryngospasme ou de bronchospasme (pas de stridor, ni de sifflements respiratoires) ; aussi d'autres symptômes ont été observés tels que spasmes/contractions musculaires de la mâchoire, une impression anormale au niveau de la langue, dysarthrie et une sensation de pression à la poitrine. Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans de tels cas, les symptômes sont rapidement réversibles même en l'absence de traitement. L'allongement de la durée de perfusion contribue à réduire l'incidence de ce syndrome (voir rubrique 4.4).

D'autres symptômes neurologiques, tels qu'une dysarthrie, une perte des réflexes tendineux profonds et un signe de Lhermitte, ont été signalés lors de traitements par oxaliplatine. Des cas isolés de névrite optique ont été décrits.

Effets notifiés après la mise sur le marché et de fréquence indéterminée
Convulsions

Réactions allergiques
Incidence par patient (%) et par grade

Oxaliplatine et 5FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	**Présence de métastases**			**Traitement adjuvant**		
	Tous les grades	**Gr 3**	**Gr 4**	**Tous les grades**	**Gr 3**	**Gr 4**
Réactions allergiques/Allergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

4.9 Surdosage

On ne connaît aucun antidote à l'oxaliplatine. En cas de surdosage, il faut s'attendre à une exacerbation des effets indésirables. Un suivi des paramètres hématologiques doit être instauré, et un traitement symptomatique administré.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, composés à base de platine.

Code ATC : L01XA03

L'oxaliplatine est un médicament antinéoplasique appartenant à une nouvelle classe de produits à base de platine, dont l'atome de platine forme un complexe avec le 1,2-diaminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate.

L'oxaliplatine est un énantiomère unique, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [éthanedioato(2-)-kO1, kO2] [platine].

L'oxaliplatine présente un large spectre de cytotoxicités *in vitro*, ainsi que d'activités antitumorales *in vivo* dans une série de modèles tumoraux, y compris des modèles de cancer colorectal humain. Il fait également preuve d'une activité dans divers modèles résistants au cisplatine, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

Une action cytotoxique synergique a été observée lors de son association avec le 5-fluoro-uracile (5 FU), aussi bien *in vitro* et *in vivo*.

Des études portant sur le mécanisme d'action de l'oxaliplatine mais ne l'ayant pas complètement élucidé, ont montré que les aquo-dérivés qui résultent de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts inter- et intra-brins et qu'ils perturbent ainsi la synthèse de l'ADN, avec pour conséquence des effets cytotoxiques et antitumoraux.

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, l'efficacité de l'association d'oxaliplatine (85 mg/m2 toutes les deux semaines) avec de 5-fluoro-uracile/acide folinique (5-FU/AF) est signalée dans trois études cliniques :

- En traitement de première intention, l'étude comparative de phase III à 2 volets EFC2962 a randomisé 420 patients pour leur administrer soit du 5-FU/AF e seul (LV5FU2, N = 210), soit l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 210)

- Chez des patients prétraités, l'étude de phase III à trois volets EFC4584 a randomisé 821 patients réfractaires à une association d'irinotécan (CPT-11) et de 5-FU/AF pour leur administrer du 5-FU/AF seul (LV5FU2, N = 275) ou de l'oxaliplatine seul (N = 275) ou encore, une association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 271)

- Enfin, l'étude de phase II non contrôlée EFC2964 a repris des patients réfractaires au 5-FU/AF seul, pour les traiter par l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 57).

Les deux essais cliniques randomisés portant l'un, sur une thérapie de première intention (EFC2962), l'autre sur des patients prétraités (EFC4584), ont démontré une supériorité significative sur les plans du taux de réponse et de l'allongement de la survie sans récidive (SSR)/délai de récidive (TTP, time to progression) par comparaison au traitement par 5-fluoro-uracile/acide folinique seul. Dans l'étude EFC4584, menée sur des patients prétraités réfractaires, la différence sur le plan de la survie globale (SG) médiane entre l'administration d'une association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF et celle du seul 5-FU/AF n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Taux de réponse sous FOLFOX4 ou LV5FU2

Taux de réponse, % (IC 95 %) étude radiologique indépendante, analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*)	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatine seul**
Traitement de première intention EFC2962 Évaluation de la réponse toutes les 8 semaines	22 (16-27)	49 (42-46)	SO*
	Valeur de p = 0,0001		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 + 5FU / AF)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2- 3,2)

Évaluation de la réponse toutes les 6 semaines	Valeur de p < 0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5FU / AF) Évaluation de la réponse toutes les 12 semaines	SO*	23 (13-36)	SO*

* SO : Sans objet

Survie médiane sans récidive (SSR médiane) / Délai médian de récidive (TTP médian - *Time to Progression*)

FOLFOX4 ou LV5FU2

SSR médiane/TTP médian, mois (IC 95 %) **étude radiologique indépendante, analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*)**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatine seul**
Traitement de première intention EFC2962 (SSR)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	SO*
	Log-rank Valeur de p = 0,0003		
Patients prétraités EFC4584 (TTP) (réfractaires au CPT-11 + 5FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank Valeur de p < 0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5FU/AF)	SO*	5,1 (3,1-5,7)	SO*

* SO : Sans objet

Survie globale (SG) médiane sous FOLFOX4 ou LV5FU2

SG médiane, mois (IC 95 %) **analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*)**	**LV5FU2**	**FOLFOX4**	**Oxaliplatine seul**
Traitement de première intention EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	SO*
	Log-rank Valeur de p = 0,12		
Patients prétraités EFC4584* (réfractaires au CPT-11 + 5FU/AF)	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank Valeur de p = 0,09		

Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5FU/AF)	SO*	10,8 (9,3-12,8)	SO*

* SO : Sans objet

Parmi les patients prétraités (EFC4584), qui étaient symptomatiques au départ, ceux qui étaient traités par oxaliplatine et 5-fluoro-uracile/acide folinique étaient proportionnellement plus nombreux à éprouver un soulagement significatif des symptômes liés à leur maladie que les sujets traités par 5-fluoro-uracile/acide folinique seul (27,7 % p/r à 14,6 %, p = 0,0033).
Parmi les patients non prétraités (EFC2962), aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les deux groupes de traitement dans les divers domaines de la qualité de vie. En revanche, les scores de qualité de vie étaient généralement meilleurs dans le bras témoin sur le plan de l'évaluation de l'état de santé général et de la douleur, et moins bons dans le bras oxaliplatine sur le plan des nausées et des vomissements.

Dans le contexte d'un traitement adjuvant, l'étude comparative MOSAIC de phase III (EFC3313) a randomisé 2 246 patients (899 stades II / Duke B2 et 1 347 stades III / Duke C) qui avaient subi une résection complète de la tumeur primitive d'un cancer du côlon pour leur administrer du 5-FU/AF seul (LV5FU2, N = 1123 (B2/C) = 448 / 675) ou une association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C) = 451 / 672).

Survie sans maladie à 3 ans dans EFC 3313 [analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*)]* dans l'ensemble de la population

Bras de traitement	**LV5FU2**	**FOLFOX4**
Pourcentage de survies sans maladie à 3 ans (IC 95 %)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Rapport de risque (IC 95 %)	0,76 (0,64-0,89)	
Test log rank stratifié	P = 0,0008	

* suivi médian de 44,2 mois (tous les patients ont été suivis pendant au moins 3 ans)

L'étude a démontré un avantage globalement significatif sur le plan de la survie sans maladie à 3 ans en faveur de l'association de l'oxaliplatine et de l'association 5-FU/AF (FOLFOX4) par rapport au 5-FU/AF seul (LV5FU2).

Survie sans maladie à 3 ans dans EFC 3313 [analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*)]* en fonction du stade de la maladie

Stade du patient	**Stade II (Duke B2)**		**Stade III (Duke C)**	
Bras de traitement	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survies sans maladie à 3 ans (IC 95 %)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Rapport de risque (IC 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log-rank	P = 0,151		P = 0,002	

* suivi médian de 44,2 mois (tous les patients ont été suivis pendant au moins 3 ans)

Survie globale (analyse pragmatique (ITT, *intention to treat*))

Au moment de l'analyse de la survie sans maladie à 3 ans, qui était le principal critère d'évaluation de l'étude MOSAIC, 85,1 % des patients vivaient toujours dans le volet FOLFOX4 contre 83,8 % dans le volet LV5FU2. Cela se traduisait par une réduction globale du risque de mortalité de 10 % en faveur de FOLFOX4, chiffre qui n'atteignait cependant pas le seuil de signification statistique (rapport de risque = 0,90).

Les chiffres étaient de 92,2 % contre 92,4 % dans la sous-population des stades II (Duke B2) (rapport de risque = 1,01), et de 80,4 % contre 78,1 % dans la sous-population des stades III (Duke C) (rapport de risque = 0,87), pour FOLFOX4 et LV5FU2, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique des divers produits actifs n'a pas été déterminée. La pharmacocinétique du platine ultrafiltrable, c'est-à-dire le mélange de toutes les formes non liées, actives et inactives de platine recueillies après une perfusion de deux heures d'oxaliplatine, 130 mg/m^2 toutes les trois semaines pendant 1 à 5 cycles ou 85 mg/m^2 toutes les deux semaines pendant 1 à 3 cycles, présente les caractéristiques suivantes :

Résumé de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltrable après l'administration de multiples doses d'oxaliplatine à raison de 85 mg/m^2 toutes les deux semaines ou de 130 mg/m^2 toutes les trois semaines

Dose	**C_{max}**	**ASC_{0-48}**	**ASC**	**$t_{1/2}\alpha$**	**$t_{1/2}\beta$**	**$t_{1/2}\gamma$**	**V_{ss}**	**CL**
	µ g/ ml	**µg.h/ ml**	**µg.h/ ml**	**h**	**h**	**h**	**l**	**l/h**
85 mg/m^2								
Moyenne	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m^2								
Moyenne	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Les valeurs moyennes de l'ASC_{0-48} et de la C_{max} ont été déterminées sur le Cycle 3 (85 mg/m^2) ou le Cycle 5 (130 mg/m^2).

Les valeurs moyennes de l'ASC, de la V_{ss}, de la CL et de la CLR_{0-48} ont été déterminées sur le Cycle 1.

Les valeurs de C_{fin}, Cmax, ASC, ASC_{0-48}, V_{ss} et CL ont été déterminées par une analyse non compartimentale.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$ ont été déterminés par une analyse compartimentale (combinaison des Cycles 1-3).

À la fin d'une perfusion de 2 heures, 15 % du platine administré se retrouvent dans la circulation générale, les 85 % restants étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans l'urine. Une liaison irréversible aux globules rouges et au plasma entraîne des demi-vies dans ces matrices qui sont proches de la durée naturelle de renouvellement des globules

rouges et de l'albumine sérique. Aucune accumulation n'était observée dans les ultrafiltrats plasmatiques après l'administration de 85 mg/m2 toutes les deux semaines ou de 130 mg/m2 toutes les trois semaines, et un état d'équilibre était atteint dès le premier cycle dans cette matrice. La variabilité inter- et intra-sujets était généralement faible.

La biotransformation *in vitro* semble résulter d'une dégradation non enzymatique, et aucun signe de métabolisme du noyau diaminocyclohexane (DACH) par le cytochrome P450 n'a été constaté.

L'oxaliplatine subit une biotransformation massive chez les patients, et aucune trace de médicament intact n'était détectable dans l'ultrafiltrat plasmatique à la fin d'une perfusion de 2 heures. Plusieurs produits de biotransformation cytotoxiques, y compris les formes monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH de platine, ont été identifiés dans la circulation générale, ainsi qu'un certain nombre de conjugués inactifs à des moments plus tardifs.

Le platine est principalement excrété dans l'urine, et majoritairement dans les 48 heures qui suivent son administration.

Au jour 5, environ 54 % de la dose totale se retrouvaient dans l'urine et moins de 3 % dans les fèces.

Dans les cas d'insuffisance rénale, une réduction significative de la clairance sous la forme d'un passage de 17,6 ± 2,18 l/h à 9,95 ± 1,91 l/h était observée, ainsi qu'une diminution statistiquement significative du volume de distribution, qui passait de 330 ± 40,9 à 241 ± 36,1 l. L'effet d'une insuffisance rénale sévère sur la clairance du platine n'a pas été évalué.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les organes cibles identifiés chez des espèces (souris, rat, chien et/ou singe) au cours d'études précliniques portant sur des administrations uniques et multiples comprenaient la moelle osseuse, le système gastro-intestinal, le rein, les testicules, le système nerveux et le cœur. Les toxicités constatées sur les organes cibles des animaux sont semblables à celles produites par d'autres médicaments contenant du platine, ainsi que par des médicaments cytotoxiques qui endommagent l'ADN et sont utilisés dans le traitement de cancers humains, à l'exception toutefois des effets exercés sur le cœur. Les effets cardiaques n'ont été observés que chez le chien et comprenaient des troubles électrophysiologiques et une fibrillation ventriculaire mortelle. Cette cardiotoxicité est considérée comme spécifique au chien, non seulement parce qu'elle n'a été constatée que chez cet animal, mais également parce que des doses similaires à celles produisant une cardiotoxicité fatale pour le chien (150 mg/m^2) ont été bien tolérées par l'être humain. Des études précliniques menées sur des neurones sensitifs du rat laissent penser que les symptômes neurosensitifs aigus provoqués par l'oxaliplatine pourraient impliquer une interaction avec les canaux Na^+ dépendant du voltage.

L'oxaliplatine s'est révélé mutagène et clastogène dans des systèmes de tests appliqués à des mammifères, et il a entraîné une toxicité embryofœtale chez le rat. On le suppose cancérogène, bien qu'aucune étude de carcinogénicité n'ait été effectuée.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
Eau pour preparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le médicament dilué ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même trousse ou tubulure de perfusion. Selon le mode d'emploi décrit en rubrique 6.6, l'oxaliplatine peut être coadministré avec de l'acide folinique (AF) par une tubulure en Y.

- NE PAS mélanger avec des solutions ou médicaments alcalins, en particulier les préparations de 5-fluoro-uracile (5 FU) et d'acide folinique (AF) contenant du trométamol parmi leurs excipients ou les sels de trométamol d'autres médicaments. Les solutions ou médicaments alcalins perturbent la stabilité de l'oxaliplatine (voir rubrique 6.6).

- NE PAS reconstituer NI diluer l'oxaliplatine dans du sérum physiologique ou d'autres solutions contenant des ions chlorures (y compris les chlorures de calcium, de potassium ou de sodium).

- NE PAS mélanger avec d'autres médicaments dans la même trousse ou la même tubulure de perfusion (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant l'administration concomitante d'acide folinique).

- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution dans une solution de glucose à 5%, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C et pendant 6 heures entre 15°C et 25°C. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement.

Si ce n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation de la solution prête à l'emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais il ne faudrait pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C et 6 heures entre 15°C et 25°C, sauf si la dilution s'est déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Voir rubrique 6.3 pour les conditions de conservation des solutions diluées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 10 ml de solution à diluer (Flacon en verre transparent de type I) avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium de type flip-off.Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

Un flacon de 20 ml de solution à diluer (Flacon en verre transparent de type I) avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium de type flip-off.Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer (Flacon en verre transparent de type I) avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium de type flip-off.Chaque

flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

Présentation : 1 flacon par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Comme pour les autres produits potentiellement toxiques, il faut manipuler et préparer les solutions d'oxaliplatine avec prudence.

Mode de manipulation
La manipulation de cet agent cytotoxique par le personnel de santé exige un maximum de précaution pour garantir la protection du manipulateur et de son environnement.

La préparation des solutions injectables d'agents cytotoxiques doit être effectuée par un personnel spécialement formé à cet effet et connaissant les médicaments utilisés, dans des conditions qui garantissent l'intégrité du médicament et la protection de l'environnement, dont, en particulier, celle du personnel qui manipule ces médicaments, et en accord avec la politique hospitalière. Elle exige un local de préparation réservé à cet effet, dans lequel il est interdit de fumer, de manger et de boire.

Il convient de fournir du matériel de manipulation approprié au personnel, et notamment des tabliers à longues manches, des masques de protection, des bonnets, des lunettes protectrices, des gants stériles à usage unique, des dispositifs de protection couvrant la surface de travail et, enfin, des récipients et des sacs pour récolter les déchets.

Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Les femmes enceintes doivent recevoir pour consigne de ne pas manipuler d'agents cytotoxiques.

Tout récipient cassé doit être traité avec les mêmes précautions et être considéré comme un déchet contaminé. Les déchets contaminés doivent être incinérés dans des récipients rigides et correctement étiquetés. Voir rubrique « Élimination » ci-dessous.

Rincer la peau à l'eau, immédiatement et abondamment, en cas de contact avec la poudre, la solution reconstituée ou la solution pour perfusion.

Rincer les muqueuses à l'eau, immédiatement et abondamment, en cas de contact avec la solution concentrée ou la solution pour perfusion.

Précautions particulières d'administration
- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium
- NE PAS administrer sans dilution préalable
- Seule une solution de perfusion contenant du glucose à 5 % (50 mg/ml) doit être utilisée comme diluant. NE PAS utiliser de chlorure de sodium ou de solution contenant un chlorure pour reconstituer ou pour diluer avant de perfuser
- NE PAS mélanger d'autres médicaments dans la même trousse de perfusion, ni administrer simultanément d'autres médicaments dans la même tubulure
- NE PAS mélanger avec des solutions ou médicaments alcalins, en particulier les préparations de 5-fluoro-uracile (5 FU) et d'acide folinique (AF) contenant du trométamol

parmi leurs excipients et les sels de trométamol d'autres substances actives. Les solutions ou médicaments alcalins perturbent la stabilité de l'oxaliplatine.

Mode d'utilisation avec l'acide folinique (sous la forme de folinate de calcium ou de folinate disodique)
La perfusion intraveineuse de 85mg/m² d'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) s'administre en même temps qu'une perfusion intraveineuse d'acide folinique (AF) dilué dans une solution de glucose à 5%, en 2 à 6 heures, en utilisant une tubulure en Y installée immédiatement avant le site de perfusion.

Ces deux médicaments ne doivent pas être mélangés dans la même trousse de perfusion. L'acide folinique ne doit pas contenir de trométamol parmi ses excipients et ne doit être dilué que dans une solution isotonique de glucose à 5%, jamais dans des solutions alcalines ou de chlorure de sodium, ni dans des solutions contenant un autre chlorure.

Mode d'utilisation avec le 5-fluoro-uracile
L'oxaliplatine doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, y compris le 5-fluoro-uracile.

Après l'administration de l'oxaliplatine, rincer la tubulure avant d'administrer le 5-fluoro-uracile.

Pour plus d'informations concernant les médicaments associés à l'oxaliplatin, consulter le résumé des caractéristiques du produit correspondant fourni par le fabricant.

Solution à diluer pour perfusion
Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule peuvent pêtre utilisées.
Ce médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée (voir <<elimination>> ci-dessous).

Dilution avant perfusion intraveineuse
Prélever la quantité requise de solution concentrée dans le(s) flacon(s) et la diluer dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration d'oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/ml et 0,70 mg/ml. La stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine a été démontrée dans la fourchette allant de 0,20 à 2,0 mg/ml.

À administrer par perfusion intraveineuse.

Après dilution dans une solution de glucose à 5%, la stabilité chimique et physique de la solution prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et pendant 6 heures entre 15°C et 25°C.

D'un point de vue microbiologique, cette préparation de perfusion doit être utilisée **immédiatement**.

Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais il ne faut pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C et pendant 6 heures entre 15°C et 25°C, sauf si la dilution s'est déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Inspecter la solution visuellement avant son utilisation. N'utiliser que des solutions limpides et sans particules.

Le médicament est réservé à un usage unique. Toute solution inutilisée doit être éliminée (voir rubrique « Élimination » ci-dessous).

NE JAMAIS utiliser de solutions pour dilution contenant du chlorure de sodium ou un autre chlorure.

La compatibilité de la solution pour perfusion d'oxaliplatine a été testée dans des trousses d'administration classiques à base de PVC.

Perfusion
L'administration d'oxaliplatine n'exige pas d'hydratation préalable.

L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % jusqu'à une concentration au moins égale à 0,20 mg/ml doit être perfusé en 2 à 6 heures par un cathéter veineux périphérique ou central. Lorsque l'oxaliplatine est associé à du 5-fluoro-uracile, sa perfusion doit précéder l'administration du 5-fluoro-uracile.

Élimination
Les résidus du médicament ainsi que le matériel utilisé pour sa dilution et son administration doivent être détruits conformément aux procédures hospitalières de référence applicables aux agents cytotoxiques, dans le respect exigences locales en matière d''élimination des déchets dangereux.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire, GU35 0NF
Royaume-Uni

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE384623 (50mg)
BE384632 (100mg)
BE428391 (200 mg)

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

02/02/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE – APPROBATION DU TEXTE

L'approbation du texte : 10/2012.